

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Salmeson 50 mikrog/250 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu
Salmeson 50 mikrog/500 mikrog/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annosteltu Salmeson-annos sisältää:

50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksiinafoaattina) ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

50 mikrogrammaa salmeterolia (salmeteroliksiinafoaattina) ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

24,677 mg laktoosia/annos.

24,427 mg laktoosia/annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu.

Valkoinen jauhe.

Salmeson sisältää kahta lääkettä, jotka on pakattu Elpenhaler-inhalaattorissa säilytettävien, yhden kerta-annoksen sisältävien folioliuskosten lääkesäiliöihin (läpipainoliuskoihin).

Jokainen annos on annosteltu kaksi lääkesäiliötä sisältävään läpipainoliuskaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Salmeson on tarkoitettu vain aikuisten hoitoon.

Astma

Salmeson on tarkoitettu sellaisen astman säännölliseen hoitoon, jossa yhdistelmä lääkkeen (pitkävaikutteinen β_2 -agonisti ja inhaloitava kortikosteroidi) käyttö on sopivaa:

- potilaat, joiden oireita ei ole saatu riittävästi hallintaan inhaloitavilla kortikosteroideilla ja tarvittaessa inhaloitavilla lyhytvaikutteisilla β_2 -agonisteilla

tai

- potilaat, joiden oireet on saatu riittävästi hallintaan sekä inhaloitavalla kortikosteroidilla että pitkävaikutteisella β_2 -agonistilla.

Keuhkohtaumatauti (COPD)

Salmeson on tarkoitettu sellaisten keuhkohtaumatautia sairastavien ja toistuvista pahenemisvaiheista kärsivien potilaiden oireenmukaiseen hoitoon, joiden FEV1 on < 60 % viitearvosta (ennen bronkodilataattorin käyttämistä) ja joilla on huomattavia oireita säännöllisestä bronkodilataattorihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Antotapa: käytetään inhalaationa.

Potilaille on selvitettävä, että parhaan hyödyn saamiseksi Salmesonia on käytettävä päivittäin myös silloin, kun potilas tuntee itsensä oireettomaksi.

Potilaiden tulee olla säännöllisessä lääkärin valvonnassa, jotta heidän saamansa Salmeson-annoksen vahvuus voidaan pitää optimaalisena ja varmistua siitä, että annosta ei muuteta ilman lääkärin määräystä. **Potilaalle tulee antaa pienin annos, joka tarvitaan tehokkaaseen oireiden hallintaan. Jos yhdistelmä lääkkeen pienin vahvuus annettuna kahdesti vuorokaudessa riittää oireiden hallintaan, potilaalle voidaan seuraavaksi kokeilla pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia.** Jos potilas tarvitsee pitkävaikutteista β_2 -agonistia, voidaan Salmeson vaihtoehtoisesti ottaa kerran vuorokaudessa, jos se hoitavan lääkärin mielestä riittää taudin hallintaan. Tuolloin lääke on otettava illalla, jos potilas oireilee öisin. Jos potilaan oireet esiintyvät pääasiassa päivällä, on lääke otettava aamulla.

Potilaille tulee antaa Salmesonia, jonka flutikasonipropionaattivahvuus vastaa heidän sairautensa vaikeusastetta. Jos yksittäinen potilas tarvitsee suositellusta hoito-ohjelmasta poikkeavia annoksia, hänelle tulee määrätä sopivia annoksia β_2 -agonistia ja/tai kortikosteroidia.

Suosittelava annostus:

Astma

Aikuiset:

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 250 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kahdesti vuorokaudessa.

tai

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kahdesti vuorokaudessa.

Lyhyttä hoitokokeilua Salmesonilla voidaan harkita käytettäväksi astman alkuvaiheen ylläpitohoitona aikuisille, joilla on keskivaikea jatkuva astma (potilailla on oireita päivittäin, he käyttävät kohtauslääkitystä päivittäin ja heillä on keskivaikea tai vaikea ilmavirtauksen pienentymä) ja joille astman saaminen nopeasti hallintaan on välttämätöntä. Näissä tapauksissa suositeltu alkuannos on yksi inhalaatio, jossa on 50 mikrogrammaa salmeterolia ja 100 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia kahdesti vuorokaudessa. Kun astma on saatu hallintaan, tulee hoito arvioida uudelleen ja harkita potilaan lääkitykseksi pelkkää inhaloitavaa kortikosteroidia. Potilaiden säännöllinen tarkkailu lääkitystä vähennettäessä on tärkeää.

Selvää hyötyä ei ole osoitettu verrattaessa siihen, että pelkkää inhaloitavaa flutikasonipropionaattia on käytetty alkuvaiheen ylläpitohoitona, kun yksi tai kaksi vaikeusastekriteeriä puuttuu. Yleensä inhaloitava kortikosteroidi säilyy ensisijaisena hoitona useimmille potilaille. Salmesonia ei ole tarkoitettu lievän astman alkuhoitoon. Salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50 mikrogramman/100

mikrogramman vahvuusena ei sovi aikuisille, joilla on vaikea astma; on suositeltavaa määrittää sopiva inhaloitava kortikosteroidiannos, ennen kuin mitään kiinteää yhdistelmä lääketta käytetään potilaille, joilla on vaikea astma.

Salmeteroli-/flutikasonilääkevalmisteita on saatavana muina annosvahvuuksina sellaisia annoksia varten, joita Salmesonilla ei saavuteta.

Keuhkohtaumatauti

Aikuiset:

Yksi inhalaatio (50 mikrogrammaa salmeterolia ja 500 mikrogrammaa flutikasonipropionaattia) kahdesti vuorokaudessa.

Erityisryhmät:

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Saatavilla ei ole tietoja salmeterolin/flutikasonipropionaatin käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Lapset ja nuoret

Salmesonia ei pidä käyttää lasten ja nuorten hoitoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taudin paheneminen

Astman hoidossa tulee noudattaa asteittaista ohjelmaa, ja potilaan vastetta tulee tarkkailla kliinisesti sekä keuhkojen toimintaa mittaavilla kokeilla.

Salmesonia ei tule käyttää nopeaa ja lyhytvaikutteista bronkodilataattoria edellyttävien akuuttien astmaoireiden lievitykseen. Sen vuoksi potilaita tulee muistuttaa, että heillä tulisi aina olla käytettävissään inhalaattori akuuttien astmakohtausten varalta.

Potilaiden ei tule aloittaa Salmesonin käyttöä pahenemisvaiheen aikana eikä silloin, kun heillä on selvästi paheneva tai äkillisesti vaikeutunut astma.

Vakavia astmaan liittyviä haittavaikutuksia ja pahenemisvaiheita saattaa esiintyä Salmeson-hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava jatkamaan lääkitystä mutta kääntymään lääkärin puoleen, jos astman oireita ei saada hallintaan tai ne pahenevat Salmeson-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kohtauslääkkeen (lyhytvaikutteisten bronkodilataattorien) käytön lisääntyminen tai heikentynyt vaste kohtauslääkkeelle on merkki taudin hallinnan huonontumisesta. Tällöin lääkärin tulisi arvioida potilaan tila.

Äkillinen ja enenevä astman hallinnan huononeminen saattaa johtaa hengenvaaralliseen tilanteeseen, ja potilaan tila olisi kiireellisesti arvioitava uudelleen. Tällöin tulisi harkita kortikosteroidiannoksen lisäämistä.

Kun astman oireet on saatu hallintaan, Salmeson-annoksen asteittaista pienentämistä voidaan harkita. Potilaiden säännöllinen tarkkailu lääkitystä vähennettäessä on tärkeää. Pienintä tehokasta Salmeson-annosta tulisi käyttää (ks. kohta 4.2).

Keuhkohtaumatautipotilaiden pahenemisvaiheiden hoitoon käytetään tyypillisesti systeemisiä kortikosteroideja. Potilaita on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos oireet pahenevat Salmeson-hoidon aikana.

Astmapotilaiden Salmeson-hoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti, sillä sairaus voi pahentua. Lääkitystä tulee vähentää asteittain lääkärin valvonnassa. Keuhkohtaumapotilailla hoidon lopettamiseen saattaa myös liittyä oireellinen dekompensointi, ja lopettaminen on tehtävä lääkärin valvonnassa.

Erityinen varovaisuus on tarpeen annettaessa Salmesonia (tai mitä tahansa muuta inhaloitavaa kortikosteroidia sisältävää lääkettä) potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni-, virus- tai muu infektio. Asianmukainen hoito pitää aloittaa heti, mikäli se on tarpeen.

Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon

Salmeson voi harvoin aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kuten supraventrikulaarista takykardiaa, lisälyöntejä ja eteisvärinää, sekä lievää ohimenevää seerumin kaliumpitoisuuden laskua, kun käytetään suuria terapeuttisia annoksia. Siksi Salmesonia tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on vaikeita sydän- ja verenkiertohäiriöitä tai sydänrytmin poikkeavuuksia, ja potilailla, joilla on diabetes mellitus, tyreotoksikoosi, korjaamaton hypokalemia tai taipumusta matalaan seerumin kaliumpitoisuuteen.

Hyperglykemia

Joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu veren glukoositason nousua (ks. kohta 4.8). Tämä pitäisi huomioida, kun lääkevalmistetta määrätään potilaille, joilla on diabetes mellitus.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmiä ja välitöntä hengityksen vinkunan lisääntymistä sekä hengenahdistusta voi ilmetä lääkkeen annon jälkeen. Paradoksaalista bronkospasmiä voi hoitaa nopeavaikutteisella bronkodilaattorilla, ja hoito pitäisi aloittaa heti. Tässä tapauksessa Salmesonin käyttö on välittömästi lopetettava, potilaan tila arvioitava ja muu hoito aloitettava tarpeen mukaan.

β_2 -agonistihoidolle on raportoitu haittavaikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä, mutta ne ovat yleensä ohimeneviä ja vähenevät säännöllisen hoidon aikana.

Apuaineet

Salmeson sisältää laktoosia. Määrä ei yleensä aiheuta ongelmia laktoosi-intoleranteille ihmisille. Apuaine laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Systeemiset kortikoidivaikutukset

Kaikki inhaloidut kortikosteroidit voivat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä suun kautta otettavia kortikosteroideja. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisen suppressio, luiden mineraalitiheyden väheneminen, harmaakaihi ja glaukooma sekä harvinaisempina psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen yliaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masennus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla). **Sen vuoksi on tärkeää, että potilaan tila arvioidaan säännöllisesti ja että inhaloitua kortikosteroidia annetaan pienin annos, jolla astma pysyy tehokkaasti hallinnassa.**

Pitkäaikainen hoito suurilla inhaloiduilla kortikosteroidiannoksilla voi johtaa lisämunuaisen suppressioon ja akuuttiin lisämunuaiskriisiin. Hyvin harvinaisissa tapauksissa lisämunuaisen suppressiota ja lisämunuaiskriisiä on havaittu myös, kun flutikasonipropionaattiannos on ollut yli 500

ja alle 1 000 mikrogrammaa. Akuutin lisämunuaiskriisin mahdollisia laukaisijoita voivat olla muun muassa trauma, kirurgiset toimenpiteet, infektio ja nopea annoksen pienentäminen. Oireet ovat yleensä epämääräisiä, esimerkiksi ruokahaluttomuutta, vatsakipua, painon putoamista, väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, matalaa verenpainetta, tajunnan tason alenemista, hypoglykemiaa ja kouristuskohtauksia. Systeemisen kortikosteroidisuojan lisäämistä tulisi harkita stressitilanteissa tai elektiivisessä kirurgiassa.

Inhaloitu flutikasonipropionaatti vähentää olennaisesti suun kautta otettavien steroidien käyttötarvetta, mutta oraalisesta steroidihoidosta siirrettyillä potilailla lisämunuaiskuoren toimintareservin heikentymisriski voi säilyä pitkähkön ajan. Siksi näitä potilaita pitää hoitaa erityisen varovasti ja heidän lisämunuaiskuoren toimintaa tulisi tarkkailla säännöllisesti. Potilaat, jotka ovat aikaisemmin tarvinneet suuriannoksista kortikosteroidihoitoa kriittisissä tilanteissa, voivat myös olla vaaravyöhykkeessä. Jossain määrin heikentyneen lisämunuais toiminnan mahdollisuus on aina pidettävä mielessä hätä- ja elektiivisissä tilanteissa, jotka todennäköisesti aiheuttavat potilaalle stressiä. Tällöin on harkittava asianmukaista kortikosteroidihoitoa. Lisämunuaisesten vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippuen erikoislääkärikonsultaatio voi olla tarpeen ennen elektiivisiä toimenpiteitä.

Ritonaviiri saattaa voimakkaasti lisätä flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa. Siksi flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten vaara. Systeemisten haittavaikutusten riski kasvaa myös käytettäessä flutikasonipropionaattia yhdessä muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien (katso kohta 4.5).

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärinen on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa

Systeemisen ketokonatsolin samanaikainen käyttö lisää merkittävästi systeemistä altistumista salmeterolille. Tämä voi lisätä systeemisten vaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) ilmaantuvuutta. Ketokonatsolin ja muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä tulee sen vuoksi välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolin systeemisten haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.5).

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Pediatriset potilaat

Salmeson ei ole tarkoitettu lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

β -adrenergiset salpaajat voivat heikentää tai estää salmeterolin vaikutusta. Sekä epäelektiivisten että selektiivisten beetasalpaajien käyttöä tulee välttää, elleivät pakottavat syyt vaadi niiden käyttöä. β_2 -agonistihoidosta voi seurata potentiaalisesti vakava hypokalemia. Erityisesti varovaisuutta on noudatettava akuutin vakavan astman yhteydessä, sillä samanaikainen hoito ksantiinijohdannaisilla, steroidilla ja diureeteilla voiva vahvistaa tätä vaikutusta.

Muiden β -adrenergisten lääkkeiden samanaikaisella käytöllä saattaa olla additiivinen vaikutus.

Flutikasonipropionaatti

Flutikasonipropionaatin pitoisuus plasmassa on normaalisti hyvin pieni inhaloidun annon jälkeen, mikä johtuu laajasta ensikierron metaboliasta ja runsaasta sytokromi CYP3A4:n aiheuttamasta systeemisestä puhdistumasta maksassa ja suolistossa. Tämän vuoksi flutikasonipropionaatti ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Terveille potilaille intranasaalisella flutikasonipropionaatilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ritonaviiri (erittäin voimakas sytokromi CYP3A4:n estäjä) 100 mg kahdesti vuorokaudessa lisäsi flutikasonipropionaatin pitoisuutta plasmassa monisatakertaisesti sillä seurauksella, että seerumin kortisolipitoisuus pieneni huomattavasti. Tiedot tästä yhteisvaikutuksesta puuttuvat inhaloidun flutikasonipropionaatin osalta, mutta flutikasonipropionaatin pitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan huomattavasti. Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaisen suppressiota on raportoitu. Flutikasonipropionaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei mahdollinen hyöty potilaalle ole suurempi kuin glukokortikoidien systeemisten haittavaikutusten riski.

Pienessä terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa vähemmän voimakas CYP3A:n estäjä ketokonatsoli lisäsi altistumista flutikasonipropionaatille yhden inhalaation jälkeen 150 %. Seurauksena tästä plasman kortisolipitoisuus pieneni enemmän kuin käytettäessä pelkkää flutikasonipropionaattia. Flutikasonipropionaatin ja muiden voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten itrakonatsolin ja kobisistaattia sisältävien valmisteiden), ja kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten erytromysiinin), yhteiskäytön odotetaan myös lisäävän systeemistä altistumista flutikasonipropionaatille ja systeemisten haittavaikutusten vaaraa. Yhteiskäyttöä pitäisi välttää, ellei hyöty potilaalle ole suurempi kuin potentiaalisesti lisääntynyt systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten vaara. Jälkimmäisessä tapauksessa potilasta pitää seurata systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Salmeteroli

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) anto yhdessä salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kanssa 15 terveelle vapaaehtoiselle 7 vuorokauden ajan sai aikaan merkitsevän nousun plasman salmeterolialtistuksessa (1,4-kertainen C_{max} ja 15-kertainen AUC). Tämä voi johtaa salmeterolihoidon muiden systeemisten vaikutusten (esim. QT-ajan pidentymisen ja sydämentykytyksen) lisääntymiseen verrattuna salmeterolin tai ketokonatsolin käyttöön yksinään (ks. kohta 4.4).

Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ei havaittu verenpaineessa, syketiheydessä eikä veren glukoosi- tai kaliumtasossa. Samanaikainen käyttö ketokonatsolin kanssa ei pidentänyt salmeterolin eliminaation puoliintumisaikaa tai lisännyt salmeterolin kumuloitumista toistuvassa annostelussa.

Ketokonatsolin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdollisesti lisääntynyt salmeterolihoidon systeemisten haittavaikutusten riski. Muihin voimakkaisiin CYP3A4:n estäjiin (esim. itrakonatsoli, telitromysiini, ritonaviiri) liittyy todennäköisesti samanlainen yhteisvaikutusten vaara.

Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Erytromysiinin (500 mg kolmesti vuorokaudessa suun kautta) samanaikainen käyttö salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa inhaloituna) kuuden vuorokauden ajan 15 terveelle vapaaehtoiselle sai aikaan pientä, mutta ei tilastollisesti merkitsevää salmeterolialtistuksen lisääntymistä (1,4-kertainen C_{max} ja 1,2-kertainen AUC). Samanaikaiseen käyttöön erytromysiinin kanssa ei liittynyt mitään vakavia haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tutkimustietoja ei ole.

Eläinkokeissa ei kuitenkaan ole havaittu salmeterolin tai flutikasonipropionaatin vaikuttavan hedelmällisyyteen.

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) salmeterolin ja flutikasonipropionaatin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa salmeteroliin tai flutikasonipropionaattiin liittyvään fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta β_2 -adrenoreseptoriagonistien ja glukokortikosteroidien annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

Salmesonia tulisi antaa raskaana oleville naisille vain, jos äidille koituva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Hoidettaessa raskaana olevia naisia tulee käyttää pienintä tehokasta flutikasonipropionaattiannosta, joka tarvitaan riittävään astmaoireiden hallintaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö salmeteroli ja flutikasonipropionaatti tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Tutkimuksissa on osoitettu, että salmeteroli ja flutikasonipropionaatti ja niiden metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon.

Rintaruokittaviin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Salmeson-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Salmesonia ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Koska Salmeson sisältää sekä salmeterolia että flutikasonipropionaattia, saattaa samankaltaisia ja samanasteisia haittavaikutuksia esiintyä kuin käytettäessä kumpaakin lääkettä yksin. Näiden kahden valmisteen yhteiskäytön ei ole havaittu aiheuttavan muita haittavaikutuksia.

Salmeterolin/flutikasonipropionaatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Ilmaantuvuudet määritettiin kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. Lumeryhmissä esiintyneitä haittavaikutuksia ei otettu huomioon.

Elinjärjestelmä	Haittatapahtuma	Yleisyys
Infektiot	Suun ja nielun kandidiaasi	Yleinen
	Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla)	Yleinen ^{1,3,5}
	Keuhkoputkitulehdus	Yleinen ^{1,3}
	Ruokatorven kandidiaasi	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, jotka ilmenevät seuraavasti: Ihon yliherkkyysoireet	Melko harvinainen
	Angioedeema (pääasiassa kasvojen ja suunielun turvotus)	Harvinainen
	Hengitysoireet (dyspnea)	Melko harvinainen
	Hengitysoireet (bronkospasmi)	Harvinainen
	Anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki	Harvinainen
Umpieritys	Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisen suppressio, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, luiden mineraalitiheyden väheneminen	Harvinainen ⁴
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Yleinen ³
	Hyperglykemia	Melko harvinainen ⁴
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Käyttäytymismuutokset, mukaan lukien psykomotorinen yliaktiivisuus ja ärtyisyys (pääasiassa lapsilla)	Harvinainen
	Masennus, aggressiivisuus (pääasiassa lapsilla)	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen ¹
	Vapina	Melko harvinainen
Silmät	Harmaakaihi	Melko harvinainen
	Glaukooma	Harvinainen ⁴
	Näön hämärtyminen	Tuntematon ⁴
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinainen
	Takykardia	Melko harvinainen
	Rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaarinen takykardia ja lisälyönnit)	Harvinainen
	Eteisvärinä	Melko harvinainen
	Angina pectoris	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nasofaryngiitti	Hyvin yleinen ^{2,3}
	Nielun ärsytys	Yleinen
	Äänen käheys/dysfonia	Yleinen
	Siniitti	Yleinen ^{1,3}
	Paradoksinen bronkospasmi	Harvinainen ⁴
Iho ja ihonalainen kudος	Ruhjeet	Yleinen ^{1,3}
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Yleinen
	Tapaturmaiset murtumat	Yleinen ^{1,3}

	Nivelsärky	Yleinen
	Lihassärky	Yleinen

¹Raportoitu yleisesti lumeryhmissä

²Raportoitu hyvin yleisesti lumeryhmissä

³Raportoitu kolmen vuoden kuluessa keuhkoahtaumatutkimuksessa

⁴Ks. kohta 4.4

⁵Ks. kohta 5.1

Valittujen reaktioiden kuvaus

β_2 -agonistihoidon farmakologisia hättävaiikutuksia, kuten vapinaa, sydämentykytystä ja päänsärkyä on raportoitu. Ne ovat yleensä kuitenkin ohimeneviä ja vähenevät lääkityksen jatkuessa säännöllisenä.

Kuten muunkin inhalaatiohoidon yhteydessä, paradoksaalista bronkospasmia ja välitöntä hengityksen vinkunan lisääntymistä sekä hengenahdistusta voi ilmetä lääkkeen annon jälkeen. Paradoksaalista bronkospasmia voi hoitaa nopeavaikutteisella bronkodilaattorilla, ja hoito pitäisi aloittaa heti. Tässä tapauksessa Salmesonia käyttö on välittömästi lopetettava, potilaan tila arvioitava ja muu hoito aloitettava tarpeen mukaan.

Yhdistelmän flutikasonipropionaattikomponentti saattaa aiheuttaa äänen käheyttä ja suun ja nielun sekä, harvoin, ruokatorven kandidiaasia (sammasta). Sekä nielun ärsytykseen että suun ja nielun kandidiaasin esiintymiseen voi olla apua suun huuhtomisesta vedellä ja/tai hampaiden pesemisestä valmisteen käytön jälkeen. Oireita aiheuttavaa suun ja nielun kandidiaasia voidaan hoitaa paikallisilla sienilääkkeillä Salmeson-hoitoa keskeyttämättä.

Pediatriset potilaat

Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunuaisen toiminnan heikkeneminen ja lasten ja nuorten kasvun hidastuminen. Lapset voivat kärsiä myös ahdistuneisuudesta, unihäiriöistä ja käyttäytymismuutoksista, mukaan lukien hyperaktiivisuus ja ärtyneisyys.

Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden hättävaiikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Salmesonin yliannostuksesta ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Tiedot molempien lääkkeiden yliannostuksesta on annettu erikseen.

Salmeterolin yliannostuksen oireita ovat huimaus, systolisen verenpaineen lisäykset, vapina, päänsärky ja takykardia. Jos Salmeson-hoito joudutaan keskeyttämään lääkkeen β -agonistiosan yliannostuksen vuoksi, tulee harkita asianmukaista korvaavaa steroidihoitoa. Hypokaleemiaa saattaa myös esiintyä, ja siksi serumin kaliumtasoa pitää seurata. Kaliumlisän antamista tulisi harkita.

Akuutti: Akuutti, suositeltuja suurempien flutikasonipropionaattien inhalaatio saattaa johtaa lisämunuaisen toiminnan väliaikaiseen suppressioon. Häätätoimet eivät ole tarpeen, sillä lisämunuaisen toiminta palautuu normaaliksi muutaman päivän kuluessa, mikä voidaan todeta plasman kortisolimitoituksilla.

Inhaloidun flutikasonipropionaatin krooninen yliannostus: Adrenaalitasoa pitää seurata ja systeeminen kortikosteroidihoito voi olla tarpeen. Tason vakiinnuttua hoitoa tulisi jatkaa inhaloitavalla kortikosteroidilla suositellulla annoksella. **Ks. kohta 4.4, lisämunuaisen suppression riski.**

Sekä akuuteissa että kroonisissa flutikasonipropionaatin yliannostustapauksissa Salmeson hoitoa tulisi jatkaa oireiden hallintaan sopivalla annostuksella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: adrenergiset lääkeaineet yhdistelmävalmisteina kortikosteroidien tai muiden lääkeaineiden kanssa.

ATC-koodi: R03AK06

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset:

Salmeson sisältää salmeterolia ja flutikasonipropionaattia, jotka toimivat eri tavoin. Molempien lääkkeiden vaikutusmekanismeista kerrotaan alla:

Salmeteroli:

Salmeteroli on selektiivinen, pitkävaikutteinen (12 tuntia) β_2 -adrenoreseptoriagonisti, jolla on pitkä, reseptorin sekundaariseen sitoutumiskohtaan kiinnittyvä sivuketju.

Salmeteroli laajentaa keuhkoputkia pidempiaikaisesti (vähintään 12 tuntia) kuin suositusannoksina käytettävät perinteiset lyhytvaikutteiset β_2 -agonistit.

Flutikasonipropionaatti:

Suositteluin annoksin inhaloituna flutikasonipropionaatilla on keuhkoissa anti-inflammatorinen glukokortikoidivaikutus. Se lievittää astman oireita ja vähentää pahenemisvaiheita vähemmällä haittavaikutuksilla kuin käytettäessä systeemisesti annettavia kortikosteroideja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset astmatutkimukset

Kaksitoista kuukautta kestäneessä tutkimuksessa (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) salmeterolin/flutikasonipropionaatin turvallisuutta ja tehoa verrattiin pelkkään inhaloitavaan kortikosteroidiin (flutikasonipropionaatti) 3 416 aikuisella ja nuorella jatkuvaa astmaa sairastavalla potilaalla. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, olivatko astman hoitotavoitteet saavutettavissa. Annosta nostettiin 12 viikon välein, kunnes astma saatiin **täysin hallintaan tai tutkimuslääke oli nostettu suurimpaan annokseen. GOAL-tutkimus osoitti, että salmeterolia/flutikasonipropionaattia saaneista potilaista useampien astma saatiin hallintaan kuin pelkkää inhaloitavaa kortikosteroideja saaneista potilaista, ja että astman hallinta saavutettiin pienemmällä kortikosteroideilla.

Astman hyvä hallinta saavutettiin nopeammin salmeterolilla/flutikasonipropionaatilla kuin pelkällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Hoitoaika 50 %:lla potilaista ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli hyvässä hallinnassa, oli 16 päivää salmeterolia/flutikasonia saaneiden ryhmässä ja 37 päivää inhaloitavaa kortikosteroideja saaneiden ryhmässä. Alaryhmässä, jonka potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet steroideja, aika ensimmäiseen viikkoon, jolloin astma oli hyvässä hallinnassa, oli

16 päivää salmeterolia/flutikasonipropionaattia saaneilla ja 23 päivää inhaloitavaa kortikosteroidia saaneilla.

Yhteenvedo tutkimustuloksista:

Prosentuaalinen osuus potilaista, joiden astma saatiin *hyvin hallintaan (WC) ja ** täysin hallintaan (TC) 12 kuukauden aikana				
Lääkitys ennen tutkimusta	Salmeteroli/ flutikasonipropionaatti		Flutikasonipropionaatti	
	WC	TC	WC	TC
Ei inhaloitavaa kortikosteroidia (pelkkä lyhytvaikutteinen beeta-agonisti)	78 %	50 %	70 %	40 %
Pieni annos inhaloitavaa kortikosteroidia (≤ 500 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/vrk)	75 %	44 %	60 %	28 %
Keskisuuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia (500–1 000 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia tai vastaavaa/vrk)	62 %	29 %	47 %	16 %
Kolmen hoitotason tulosten yhteenveto	71 %	41 %	59 %	28 %

*Hyvässä hallinnassa oleva astma; enintään 2 päivänä oireipistemäärä yli 1 (oireipistemäärä 1 määritelty ”oireita yhden lyhyen jakson ajan päivän aikana”), tai lyhytvaikutteisen beeta-agonistin käyttöä enintään 2 päivänä ja enintään 4 kertaa viikossa, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia.

**Täysin hallinnassa oleva astma; ei oireita, ei lyhytvaikutteisten beeta-agonistien käyttöä, uloshengityksen huippuvirtaus (PEF) aamulla vähintään 80 % viitearvosta, ei heräämisiä öisin, ei pahenemisvaiheita eikä hoitomuutosta vaativia haittavaikutuksia.

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että salmeterolin/flutikasonipropionaatin annosta 50/100 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan harkita aloitusvaiheen ylläpitohoidoksi potilaille, joilla on keskivaikea jatkuva astma ja joiden kohdalla astman saamista nopeasti hallintaan pidetään välttämättömänä (ks. kohta 4.2).

Satunnaistettuun rinnakkaisryhmin tehtyyn kaksoissokkotutkimukseen osallistui 318 iältään ≥ 18 -vuotiasta potilasta, joilla oli jatkuva astma. Tutkimuksessa arvioitiin hoidon turvallisuutta ja siedettävyyttä annettaessa kaksi salmeteroli-/flutikasonipropionaatti-inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (kaksinkertainen annos) kahden viikon ajan. Tutkimus osoitti, että kunkin salmeteroli-/flutikasonipropionaattivahvuuden inhalaatiomäärän kaksinkertaistaminen 14 vuorokauden ajan johti beeta-agonisteihin liittyvien haittatapahtumien lievään lisääntymiseen (vapina; 1 potilas [1 %] vs. 0, sydämentykytykset; 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %], lihaskouristukset 6 [3 %] vs. 1 [< 1 %]) ja samanlaiseen inhaloitaviin kortikosteroideihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuuteen (esim. suun kandidiaasi; 6 [6 %] vs. 16 [8 %], käheys; 2 [2 %] vs. 4 [2 %]) verrattuna yhteen inhalaatioon kahdesti

vuorokaudessa. Pieni lisäys β -agonisteihin liittyvien häiritsevien tapahtumien määrässä on otettava huomioon, jos harkitaan salmeteroli-/flutikasonipropionaatin kaksinkertaistamista aikuisille, jotka tarvitsevat inhaloitavan kortikosteroidilääkityksen lyhytaikaista (enintään 14 vuorokautta) lisäämistä.

Salmeterolilla/flutikasonipropionaatilla suoritettujen kliinisten keuhkoastma- ja COPD-tutkimukset

TORCH oli keuhkoastma- ja COPD-sairastavien potilaille tehty 3-vuotinen tutkimus, jossa selvitettiin seuraavien lääkitysten vaikutusta kaikista syistä johtuviin kuolemiin: salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, salmeteroli 50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa, flutikasonipropionaatti (FP) 500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa tai lumelääke. COPD-potilaat, joilla lähtötilanteen FEV1 ennen bronkodilataattorin käyttöä oli < 60 % oletetusta viitearvosta, satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutettua lääkitystä. Tutkimuksen aikana potilaat saivat käyttää tavanomaista COPD-lääkitystä lukuun ottamatta muita inhaloitavia kortikosteroideja, pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita ja pitkäkestoista systeemistä kortikosteroidihoitoa. Kaikkien potilaiden elossaolo määritettiin vuoden 3 kohdalla riippumatta siitä, olivatko potilaat keskeyttäneet tutkimuslääkityksen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikista syistä johtuvien kuolemien väheneminen vuoden 3 kohdalla (vertailussa salmeteroli/flutikasonipropionaatti vs. lumelääke).

	Lumelääke N=1 524	Salmeteroli 50 N=1 521	FP 500 N=1 534	Salmeteroli/FP 50/500 N=1 533
Kaikista syistä johtuvat kuolemat 3 vuoden kohdalla				
Kuolemien määrä (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Riskisuhde vs. lumelääke p-arvo	Ei käytettävissä	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Riskisuhde salmeteroli/FP 50/500 vs. Komponentit p-arvo	Ei käytettävissä	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	Ei käytettävissä
<i>1. P-arvo ei merkitsevä ensisijaisen tehokkuusvertailun 2 välianalyysin (tupakointitilastuksen mukaan ryhmitelty log rank -analyysi) mukaan tarkistettuna.</i>				

Salmeterolia/flutikasonipropionaattia saaneiden potilaiden elossaolossa nähtiin positiivinen suuntaus lumelääkkeeseen verrattuna tutkimuksen kolmen vuoden aikana. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$).

Niiden potilaiden osuus, jotka kuolivat kolmen vuoden kuluessa keuhkoastma- ja COPD-tutkimukseen liittyvistä syistä, oli 6,0 % lumeryhmässä, 6,1 % salmeteroliryhmässä, 6,9 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 4,7 % salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä.

Salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmän potilailla oli keskimäärin merkitsevästi vähemmän kohtalaisia tai vaikeita keuhkoastma- ja COPD-pahenemisvaiheita kuin salmeteroliryhmässä, FP-ryhmässä tai lumeryhmässä (keskiarvo salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä oli 0,85, salmeteroliryhmässä 0,97, FP-ryhmässä 0,93 ja lumeryhmässä 1,13). Tämä tarkoittaa kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vähenemistä 25 %:lla (95 % CI: 19–31 %; $p < 0,001$) verrattuna

lumelääkkeeseen, 12 %:lla verrattuna salmeteroliin (95 % CI: 5–19 %, $p = 0,002$) ja 9 %:lla verrattuna flutikasonipropionaattiin (95 % CI: 1–16 %, $p < 0,024$). Salmeteroli ja flutikasonipropionaatti vähensivät pahenemisvaiheita merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna, salmeteroli 15 % (95 % CI: 7–22 %, $p < 0,001$) ja flutikasonipropionaatti 18 % (95 % CI: 11–24 %, $p < 0,001$).

St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kyselyllä mitattu terveyteen liittyvä elämänlaatu parani kaikilla vaikuttavaa ainetta sisältävillä hoidoilla verrattuna lumelääkkeeseen. Keskimääräinen paraneminen kolmen vuoden kuluessa oli salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä -3,1 yksikköä lumelääkkeeseen verrattuna (95 % CI: -4,1 – -2,1; $p < 0,001$). Salmeteroliin verrattuna se oli -2,2 yksikköä ($p < 0,001$) ja flutikasonipropionaattiin verrattuna 1,2 yksikköä ($p = 0,017$). Neljän yksikön vähenemää pidetään kliinisesti merkittävänä.

Todennäköisyys saada keuhkokuume haittavaikutuksena kolmen vuoden kuluessa oli 12,3 % lumeryhmässä, 13,3 % salmeteroliryhmässä, 18,3 % flutikasonipropionaattiryhmässä ja 19,6 % salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä (salmeterolin/flutikasonipropionaatin ja lumelääkkeen välinen riskisuhde: 1,64, 95 % CI: 1,33–2,01; $p < 0,001$). Keuhkokuumeeseen liittyvien kuolemien määrä ei lisääntynyt; ensisijaisesti keuhkokuumeesta johtuvien, hoidonaikeisten kuolemien määrä oli 7 lumeryhmässä, 9 salmeteroliryhmässä, 13 FP-ryhmässä ja 8 salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä. Luunmurtumien todennäköisyydessä ei ollut merkitsevää eroa (5,1 % lumeryhmässä, 5,1 % salmeteroliryhmässä, 5,4 FP-ryhmässä ja 6,3 % salmeteroli-/flutikasonipropionaattiryhmässä; riskisuhde salmeteroli/flutikasonipropionaatti vs. lumelääke oli 1,22, 95 % CI: 0,87–1,72, $p = 0,248$).

Lumekontrolloidussa, yli 6 ja 12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että salmeterolin/flutikasonipropionaatin (50/500 mikrog) säännöllinen käyttö parantaa keuhkojen toimintaa ja vähentää hengenahdistusta ja kohtauslääkityksen käyttöä.

SCO40043- ja SCO100250-tutkimukset olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, rinnakkaisryhmillä tehtyjä toistotutkimuksia potilaille, joilla oli keuhkohtaumatauti ja joiden FEV1 oli alle 50 % viitearvosta ja joilla oli ollut keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita. Tutkimuksissa verrattiin salmeterolin/flutikasonipropionaatin (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa – annosta ei ole hyväksytty Euroopan unionissa keuhkohtaumataudin hoitoon) ja pelkän salmeterolin (50 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) vaikutusta keuhkohtaumataudin keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuisen määrään. Keskivaikea/vaikea pahenemisvaihe määriteltiin sellaiseksi oireiden pahenemiseksi, joka vaati hoidoksi suun kautta otettavaa kortikosteroidia ja/tai antibiootteja tai johti sairaalahoitoon.

Tutkimuksissa oli neljän viikon aloitusvaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat avoimesti salmeteroli-/flutikasonipropionaattihoitoa (50/250 mikrog), jotta COPD:n lääkitys saatiin yhdenmukaiseksi ja tauti saatiin rauhoittumaan ennen potilaiden satunnaistamista sokkoutettuun tutkimushoitoon 52 viikon ajaksi. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 50/250 mikrogramman salmeteroli/flutikasonipropionaattiryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 776) tai salmeteroliryhmään (ITT-potilasmäärä yhteensä 778). Ennen aloitusvaihetta potilaat lopettivat aikaisemman COPD-lääkityksensä käytön lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita lukuun ottamatta. Inhaloitavien pitkävaikutteisten bronkodilataattorien (beeta-2-agonistien ja antikolinergien), ipratropium/salbutamolihdistelmävalmisteiden, suun kautta otettavien β_2 -agonistien ja teofylliinivalmisteiden käyttö ei ollut sallittua hoitajakson aikana. Suun kautta otettavia kortikosteroideja ja antibiootteja sai käyttää (erityisten hoito-ohjeiden mukaan) keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden akuuttihoitoon. Potilaat käyttivät salbutamolita tarpeen mukaan tutkimusten ajan.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että salmeteroli/flutikasonipropionaatti 50/250 -hoitoa saaneilla oli merkitsevästi vähemmän keskivaikeita/vaikeita keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita vuodessa kuin salmeterolihoitoa saaneilla (SCO40043: 1,06 ja 1,53 pahenemisvaihetta potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 % CI: 0,58–0,83, $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 ja 1,59 pahenemisvaihetta potilasta kohden vuodessa, esiintyvyyssuhde 0,70, 95 % CI: 0,58–0,83, $p < 0,001$). Toissijaisten tehokkuusmittarien (aika ensimmäiseen kohtalaiseen/vakavaan pahenemisvaiheeseen,

suun kautta otettavaa kortikosteroidia vaativien pahenemisvaiheiden määrä vuodessa, FEV1-arvo ennen aamuannosta) tulokset olivat salmeteroli-/flutikasonipropionaattihoidolla (50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) merkitsevästi parempia kuin pelkällä salmeterolilla. Lääkitysten haittatapahtumaprofiilit olivat samanlaisia lukuun ottamatta keuhkokuumeetapausten suurempaa määrää ja tunnettuja paikallisia haittavaikutuksia (kandidiaasi ja dysfonia) salmeteroli-/flutikasonipropionaattihoitoa 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä salmeteroliryhmään verrattuna. Keuhkokuumeeseen liittyviä tapahtumia raportoitiin 55 potilaalla (7 %) salmeteroli-/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä ja 25 potilaalla (3 %) salmeterolia saaneessa ryhmässä. Salmeteroli-/flutikasonipropionaattia 50/250 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä raportoitu keuhkokuumeen lisääntynyt ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin ilmaantuvuus, jota on raportoitu, kun käytössä on ollut salmeteroli-/flutikasonipropionaatti 50/500 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa TORCH-tutkimuksessa.

Astma

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART)

Salmeterolilla tehty kliininen astman monikeskustutkimus (SMART) oli 28 viikkoa kestänyt, USA:ssa rinnakkaisryhmillä tehty tutkimus, jossa arvioitiin salmeterolin turvallisuutta verrattuna lumelääkkeeseen annettuna tavanomaisen astmalääkityksen lisäksi aikuisille ja nuorille potilaille. Vaikka ensisijaisessa päätetapahtumassa, hengitykseen liittyvien kuolemien ja henkeä uhkaavien tapahtumien kokonaismäärässä ei ollut merkittäviä eroja, tutkimus osoittaa merkittävän lisääntymiseen astmaan liittyvissä kuolemissa salmeterolia saavilla potilailla (13 kuolemaa salmeterolilla hoidettujen 13 176 potilaan joukossa vs. 3 kuolemaa lumelääkettä saaneiden 13 179 potilaan joukossa).

Tutkimusta ei ollut suunniteltu samanaikaisen inhaloitavan kortikosteroidin käytön vaikutuksen arvioimiseen, ja vain 47 % koehenkilöistä raportoi inhaloitavan kortikosteroidin käytöstä lähtötilanteessa.

Salmeterolin ja flutikasonipropionaatin tehokkuus astman hoidossa verrattuna pelkän flutikasonipropionaatin käyttöön

Kahdessa 26 viikkoa kestäneessä monikeskustutkimuksessa verrattiin salmeterolin ja flutikasonipropionaatin turvallisuutta ja tehokkuutta pelkän flutikasonipropionaatin käyttöön. Toinen tutkimus (AUSTRI-tutkimus) tehtiin aikuisilla ja nuorilla koehenkilöillä ja toinen 4 - 11 vuotta vanhoilla pediatriisilla koehenkilöillä (VESTRI-tutkimus). Molemmissa tutkimuksissa koehenkilöillä oli keskivaikea tai vaikea jatkuva astma ja he olivat saaneet astmaan liittyvää sairaalahoitoa tai kärsineet astman pahentumisesta edellisenä vuonna. Kummankin tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, oliko pitkävaikutteisten beeta-agonistien (LABA) lisääminen inhaloitavan kortikosteroidin (salmeteroli-flutikasonipropionaatti) antamiseen vähintään samanarvoinen pelkkään kortikosteroidihoitoon (flutikasonipropionaatti) verrattuna, mitä tulee vakaviin astmaan liittyviin tapauksiin (astmaan liittyvä sairaalahoito, henkitorven intubaatio ja kuolema). Näiden tutkimusten toissijaisena tehoa koskevana tavoitteena oli arvioida, oliko inhaloitava kortikosteroidi /LABA (salmeteroli-flutikasonipropionaatti) parempi kuin pelkkä kortikosteroidihoito (flutikasonipropionaatti), mitä tulee vaikeaan astman pahentumiseen (määriteltynä astman pahentumisena, joka edellyttää systeemisiä kortikosteroideja vähintään 3 päivän ajan tai koehenkilön sairaalahoitoa tai päivystyskäyntiä systeemisiä kortikosteroideja vaativan astman vuoksi).

AUSTRI-tutkimukseen satunnaistettiin 11 679 tutkittavaa ja VESTRI-tutkimukseen 6 208 tutkittavaa, jotka saivat hoitoa. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta samanarvoisuus saavutettiin molemmissa tutkimuksissa (katso seuraava taulukko).

Vaikeat astmaan liittyvät tapahtumat 26 viikon AUSTRI- ja VESTRI-tutkimuksissa

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroli-FP (n=5 834)	FP yksin (n=5 845)	Salmeteroli- FP (n=3 107)	FP yksin (n=3 101)
Yhdistetty päätetapahtuma (Astmaan liittyvä sairaalahoito, henkitorven intubaatio tai kuolema)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP riskisuhde (95 % CI)	1 029 (0 638–1 662) ^a		1 285 (0 726–2 272) ^b	
Kuolema	0	0	0	0
Astmaan liittyvä sairaalahoito	34	33	27	21
Henkitorven intubaatio	0	2	0	0

^a Jos ylemmän 95 %:n luottamusvälin (CI) arvio suhteelliselle riskille oli alle 2,0, pääteltiin samanarvoisuus.

^b Jos ylemmän 95 %:n luottamusvälin (CI) arvio suhteelliselle riskille oli alle 2,675, pääteltiin samanarvoisuus.

Toissijaisen tehon päätetapahtuman osalta molemmissa tutkimuksissa todettiin ensimmäiseen astman pahentumiseen kuluvan ajan lyhentymisen salmeteroli-FP:llä suhteessa FP:hen, mutta vain AUSTRI-tutkimuksessa ero oli tilastollisesti merkitsevä:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeteroli-FP (n=5 834)	FP yksin (n=5 845)	Salmeteroli-FP (n=3 107)	FP yksin (n=3 101)
Koehenkilöt, joiden astma pahentui	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Salmeteroli-FP/FP riskisuhde (95 %)	0 787 (0 698, 0 888)		0 859 (0 729, 1 012)	

Flutikasonipropionaatteja sisältävät astmalääkkeet raskauden aikana

Havainnoiva, retrospektiivinen, epidemiologinen kohorttitutkimus, jossa käytettiin elektronisia terveystietoja Yhdistyneestä kuningaskunnasta, suoritettiin synnyneiden epämuodostumien riskin arvioimiseksi henkilöillä, jotka olivat käyttäneet raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana inhaloitavaa flutikasonipropionaattia yksin ja/tai salmeterolin/flutikasonipropionaattin yhdistelmää verrattuna hoitoon ei flutikasonipropionaattia sisältävällä inhaloitavalla kortikosteroidilla. Tutkimus ei sisältänyt lumelääkevertailua.

5 362 ensimmäisen raskauskolmanneksen tapauksessa, joissa käytettiin inhaloitavaa kortikosteroidia, 131 tapauksessa diagnosoitiin synnyttäviä epämuodostumia; 1 612 tapauksessa (30 %) oli käytetty flutikasonipropionaattia tai salmeterolia/flutikasonipropionaattia ja niistä 42 tapauksessa diagnosoitiin synnyttäviä epämuodostumia. Säädetty riskisuhde 1 vuoden sisällä diagnosoiduille synnyttäville epämuodostumille oli 1,1 (95 %, luottamusväli: 0,5–2,3) flutikasonipropionaattia vs ei flutikasonipropionaattia sisältävää inhaloitavaa kortikosteroidia käyttäneillä naisilla, joilla oli keskivaikea astma, ja 1,2 (95 %, luottamusväli: 0,7–2,0) naisilla, joilla oli vaikea astma. Synnyttävien epämuodostumien riskissä ei havaittua eroa tapauksissa, joissa käytettiin flutikasonipropionaattia yksin ja salmeterolia/flutikasonipropionaattia. Synnyttävien epämuodostumien riski astman eri vaikeusasteilla oli 2,0–2,9/100 flutikasonipropionaatille altistunutta

raskautta, mikä vastaa tuloksia tutkimuksesta, joka koski 15 840 raskautta, joissa ei käytetty astmahoitoa, General Practice Research Database -tietokannassa (2,8 synnynnäistä epämuodostumaa 100 raskautta kohden).

5.2 Farmakokinetiikka

Kummankin lääkkeen farmakokinetiikkaa on tarkasteltu erikseen.

Salmeteroli:

Salmeteroli vaikuttaa paikallisesti keuhkoissa. Hoitovaikutus ei siten riipu plasman lääkepitoisuudesta. Salmeterolin farmakokinetiikasta on vain rajoitetusti tietoa, koska terapeuttisilla annoksilla inhaloidun lääkkeen pieniä pitoisuuksia plasmassa (noin 200 pikogrammaa/ml tai vähemmän) on teknisesti vaikea määrittää.

Flutikasonipropionaatti:

Yhden inhaloidun flutikasonipropionaattiannoksen absoluuttinen hyötyosuus terveissä koehenkilöissä on arviolta 5–11 % nimellisestä annoksesta ja riippuu käytetystä inhalaatiolaitteesta. Astma- tai keuhkohtaumapotilaiden systeemisen altistuksen inhaloidulle flutikasonille on havaittu olevan vähäisempää.

Systeeminen imeytyminen tapahtuu pääasiassa keuhkoissa ja on aluksi nopeaa, mutta hidastuu sitten. Inhaloidun annoksen loppuosa voi tulla niellyksi, mutta sen vaikutus systeemiseen altistukseen on hyvin pieni lääkeaineen vähäisen vesiliukoisuuden ja ensikierron metabolian takia. Niellyn flutikasonipropionaatin hyötyosuus on alle 1 %. Systeeminen altistus kasvaa lineaarisesti inhaloidun annoksen suurenemisen myötä.

Flutikasonipropionaatille on ominaista suuri plasmapuhdistuma (1 150 ml/min), suuri jakautumistilavuus vakaassa tilassa (noin 300 l) ja noin 8 tunnin terminaalinen puoliintumisaika.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on 91 %.

Flutikasonipropionaatti poistuu nopeasti systeemisestä verenkierrosta, pääasiassa metaboloitumalla sytokromi P450:n CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta inaktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi. Myös muita tunnistamattomia metaboliitteja on löytynyt ulosteesta.

Flutikasonipropionaatin munuaispuhdistuma on vähäinen. Alle 5 % annoksesta erittyy virtsaan, pääasiassa metaboliitteina. Suurin osa annoksesta erittyy ulosteeseen metaboliitteina ja muuttumattomana lääkeaineena.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeiden perusteella ainoat lääkkeen turvalliseen käyttöön vaikuttavat seikat liittyivät todella suurten annosten farmakologisiin vaikutuksiin. Näissä kokeissa salmeterolia ja flutikasonipropionaattia annettiin erikseen.

Eläimille tehdyissä lisääntymistutkimuksissa glukokortikosteroidien on todettu aiheuttavan epämuodostumia (kitalakihalkio, luuston epämuodostumat). Näiden eläinkokeiden tuloksilla ei ilmeisesti kuitenkaan ole merkitystä ihmisille käytettäessä suositeltuja annoksia. Salmeterolilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu alkio- ja sikiötoksisuutta ainoastaan korkeilla altistustasoilla. Annettaessa molempia valmisteita yhdessä havaittiin rotilla esiintyvän useammin napavaltimon siirtymää ja takaraivoluuun epätäydellistä luutumista käytettäessä annoksia, joiden tiedetään liittyvän

glukokortikoidien aiheuttamiin poikkeamiin. Sen enempää salmeteroli kuin flutikasonipropionaattikaan ei ole osoittanut merkkejä genotoksisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Salmeson sisältää kahta lääkeainetta, jotka on pakattu Elpenhaler-inhalaattorissa säilytettävien, kerta-annoksen sisältävien folioliuskosten lääkesäiliöihin (läpipainoliuskoihin).

Folio suojelee inhalaatiojauhetta ilman vaikutukselta.

Jokainen annos on annosteltu kaksi lääkesäiliötä sisältävään läpipainoliuskaan.

Yksi kartonkipakkaus sisältää yhden Elpenhaler-inhalaattorin ja 60 läpipainoliuskaa. Pakkauskoko: 60 annosta

Yksi kartonkipakkaus sisältää yhden Elpenhaler-inhalaattorin, jossa on 30 alumiini-alumiini-läpipainoliuskaa, ja yhden ylimääräisen säilytyskotelon, jossa on 30 alumiini-alumiini-läpipainoliuskaa. Pakkauskoko: 60 annosta.

Yksi kartonkipakkaus sisältää yhden Elpenhaler-inhalaattorin, jossa on 30 alumiini-alumiini-läpipainoliuskaa. Pakkauskoko: 30 annosta (näytepakkaus).

Yksi kartonkipakkaus sisältää kolme Elpenhaler-inhalaattoria, joista jokaisessa on 60 alumiini-alumiini-läpipainoliuskaa. Pakkauskoko: 180 annosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Oikeanlaisen annostelun varmistamiseksi lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen tulisi näyttää potilaalle, miten inhalaattoria käytetään.

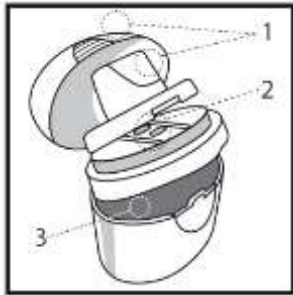
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

KÄYTTÖOHJEET JA ELPENHALERIN KÄSITTELY

Elpenhaler-inhalaattorissa säilytettävien kerta-annosliuskojen (läpipainoliuskosten) lääkesäiliöt sisältävät kahta lääkettä. Seuraavassa annetaan potilaalle ohjeet siitä, miten nämä kaksi lääkettä otetaan oikein.

KUVAUS

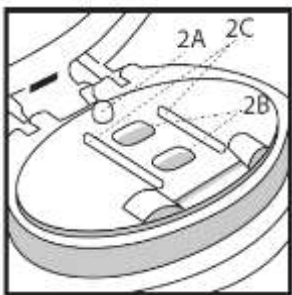
Elpenhaler on laite, jonka avulla voidaan inhaloida samanaikaisesti kahta jauhemaista lääkettä. Nämä kaksi lääkettä muodostavat yhden lääkeyhdistelmän. Lääkkeet on pakattu erityismuotoillun läpipainoliuskan kahteen lääkesäiliöön erilleen toisistaan. Läpipainoliuska sisältää yhden (1) annoksen lääkeyhdistelmää.



Elpenhaler koostuu kolmesta osasta:

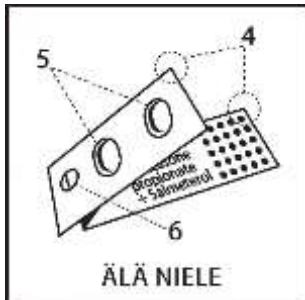
- suukappale ja sen suojus (1);
- pinta (2), jolle läpipainoliuska asetetaan (lääkkeen tukipinta);
- säilytyskotelo (3), jossa läpipainoliuskoja säilytetään.

Osat ovat kiinni toisissaan ja voidaan avata erikseen.



Lääkkeen tukipinnassa on:

- kiinnityspiste (2A), johon läpipainoliuska kiinnitetään;
- kaksi kuoppaa (2B), joihin läpipainoliuskan lääkesäiliöt asettuvat;
- kaksi reunusta (2C), jotka pitävät läpipainoliuskan oikeassa asennossa tukipinnalla.

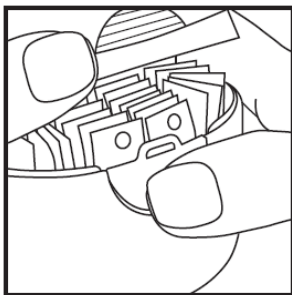


Läpipainoliuskassa on:

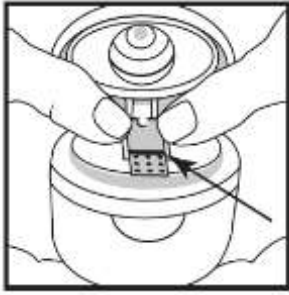
- kaksi alumiiniliuskaaliuskaa (4),
- kaksi lääkesäiliötä (5), joista toinen sisältää salmeterolia ja toinen flutikasonipropionaattia;
- reikä (6).

ELPENHALERIN KÄYTTÄMINEN

A. Laitteen valmisteleminen



Avaa säilytyskotelo painamalla kuten kuvassa, ota yksi läpipainoliuska ja sulje säilytyskotelo uudelleen.

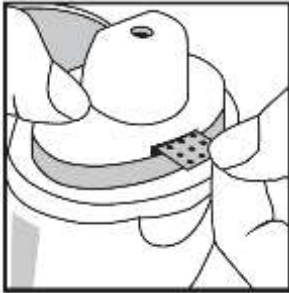


Paljasta suukappale kokonaan painamalla kevyesti liuska-aluetta. Vapauta suukappale ja paina sitä taaksepäin, jolloin lääkkeen tukipinta paljastuu.

Pitele läpipainoliuskaa kiiltävä pinta ylöspäin niin, että kuvassa nuolella merkitty sininen viiva on näkyvässä. Liuskan merkinnöillä varustetun pinnan pitää olla alaspäin.

Aseta liuskan reikä lääkkeen tukipinnan kiinnityspisteen kohdalle. Varmista, että liuska kiinnittyy hyvin kiinnityspisteeseen painamalla sitä hiukan.

Liuskan kaksi lääkesäiliötä asettuvat lääkkeen tukipinnan reikiin, ja reunat pitävät liuskan oikeassa asennossa.



Sulje suukappale ja vedä irrotettava läpipainoliuskan ulos jäänyt kohokuvioitu osa vaakasuoraan irti.

Annos on nyt valmis otettavaksi.

B. Annoksen ottaminen

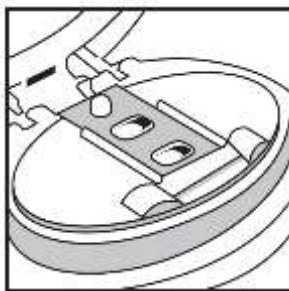
Älä vie laitetta vielä suuhun. Puhalla kaikki ilma ulos keuhkoista. Älä hengitä laitteen suukappaletta päin. Vie Elpenhaler suuhun ja purista huulet tiukasti suukappaleen ympärille.



Vedä hitaasti ja syvään henkeä suun kautta (ei nenän), kunnes keuhkot ovat täynnä.

Pidätä hengitystä noin 5 sekuntia tai niin kauan kuin helposti pystyt, ja ota laite samalla pois suusta.

Hengitä ulos ja jatka hengittämistä normaalisti.



Avaa suukappale. Tarkista, että olet inhaloinut jauheet ja että läpipainoliuskan lääkesäiliöt ovat nyt tyhjt.

Poista käytetty liuska ja siirry kohtaan C.

C. Laitteen puhdistus

Pyhi jokaisen käyttökerran jälkeen suukappale ja lääkkeen tukipinta kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä. Älä käytä vettä laitteen puhdistamiseen.

Sulje suukappale ja sen korkki.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ELPEN Pharmaceutical Co.Inc 95, Marathonos Ave., GR-19009 Pikermi, Attica

Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30089

30090

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.11.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.03.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.05.2019